



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102300463 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 28

(21) 申请号 200980153943. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 10. 19

A01N 43/90(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/120, 051 2008. 12. 04 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2009/007731 2009. 10. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/064139 EN 2010. 06. 10

(71) 申请人 英特药业有限公司

地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 苏赫尔·马斯里 埃坦·莫尔

戴维·基尔迈尔 埃琳娜·克吕夫

焦拉·卡尔尼 纳达夫·纳翁

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 孟锐

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 5 页

(54) 发明名称

扎来普隆 (zaleplon) 胃滞留药物传递系统

(57) 摘要

本发明提供一种生物可降解的多层控释胃滞留剂型,其任选分成第一剂量供在患者的胃和胃肠道中控制释放的扎来普隆 (zaleplon) 和第二剂量供在患者的胃和胃肠道中立即释放的扎来普隆,二者折叠到胶囊中,所述胶囊在与胃液接触时崩解,且所述胃滞留剂型在与胃液接触时迅速展开。本发明生物可降解的多层胃滞留剂型提供有效的睡眠诱导作用以及良好的睡眠维持作用和最低的次日残留效应。

1. 一种生物可降解多层扎来普隆 (zaleplon) 胃滞留剂型, 其包含第一剂量供在个体的胃和胃肠道中控制释放的扎来普隆和任选的第二剂量供在个体的胃和胃肠道中立即释放的扎来普隆, 其中所述胃滞留剂型压缩或折叠到胶囊中, 所述胶囊在与胃液接触时迅速崩解, 且其中所述胃滞留剂型在所述胶囊崩解时与所述胃液接触而迅速展开。

2. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层扎来普隆胃滞留剂型, 其中所述剂型是设计成经口投予且压缩或折叠到易于吞服的标准尺寸胶囊中。

3. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层扎来普隆胃滞留剂型, 其包含:

- a. 内层中第一剂量的供控制释放的扎来普隆;
- b. 硬框架层; 和
- c. 一个或两个外层;

其中所述内层、框架层和一个或两个外层经压缩或折叠到胶囊中, 且所述胶囊任选涂有至少一个涂层, 所述涂层包含第二剂量的供立即释放的扎来普隆。

4. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层扎来普隆胃滞留剂型, 其包含:

- a. 内层, 其包含第一剂量的供控制释放的扎来普隆;
- b. 硬框架层;
- c. 两个外层; 和
- d. 一个或两个最外层, 其包含第二剂量的供立即释放的扎来普隆;

其中所述内层、框架层、两个外层和一个或两个最外层经压缩或折叠到所述胶囊中。

5. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型包含剂量为约 15mg 到约 35mg 的扎来普隆, 任选分成介于约 10mg 与约 30mg 之间的第一剂量的供控制释放的扎来普隆, 和介于约 5mg 与约 15mg 之间的第二剂量的供立即释放的扎来普隆。

6. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型包含 22.5mg 剂量扎来普隆, 分成在供立即释放扎来普隆的所述胶囊涂层中的 12.5mg 剂量, 和在供控制释放扎来普隆的所述内层中的 10mg 剂量。

7. 根据权利要求 6 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型具有两个外层。

8. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型包含两个外层, 其各具有 4 个小孔; 硬框架层; 和含有供控制释放的扎来普隆的内层, 且其中所述胶囊涂有包含供立即释放的扎来普隆的涂层。

9. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型包含 25mg 剂量扎来普隆, 任选分成在供立即释放扎来普隆的所述胶囊涂层中的 10mg 剂量, 和在供控制释放扎来普隆的所述内层中的 15mg 剂量。

10. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留扎来普隆剂型, 其中所述一个或两个外层在邻近含有所述扎来普隆的所述内层的一个或一个以上位置中打孔, 以便利所述胃滞留扎来普隆剂型释放所述扎来普隆。

11. 根据权利要求 9 所述的生物可降解多层胃滞留扎来普隆剂型, 其中所述打孔是使用机械穿孔机进行且所述打孔的直径介于约 0.2 与约 2mm 之间。

12. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型, 其中所述胃滞留剂型包含两个外层, 其各具有 2 个小孔; 硬框架层; 和含有供立即释放的扎来普隆的内层, 且其中所述

胶囊任选涂有含有供立即释放的扎来普隆的涂层。

13. 根据权利要求 4 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型包含 30mg 剂量扎来普隆,分成两个各 7.5mg 剂量的扎来普隆,其各自在供立即释放扎来普隆的所述两个立即释放最外层中;和在供控制释放扎来普隆的所述内层中的一个 15mg 剂量。

14. 根据权利要求 4 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型包含两个最外层。

15. 根据权利要求 4 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其包含两个含有供立即释放的扎来普隆的最外层、硬框架层和含有供控制释放的扎来普隆的内层,其中每一外层具有 4 个小孔。

16. 根据权利要求 6 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中药物动力学曲线类似于图 4 曲线 12.5/10 中所述的药物动力学曲线。

17. 根据权利要求 6 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型在投予单次剂量后约半小时提供平均血浆浓度为约 15 纳克/毫升到约 25 纳克/毫升的扎来普隆,且其中所述平均血浆浓度在此范围内保持约 4 小时到约 5 小时。

18. 根据权利要求 8 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中药物动力学曲线类似于图 4 曲线 10/15 中所述的药物动力学曲线。

19. 根据权利要求 8 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型在投予单次剂量后约半小时提供平均血浆浓度为约 15 纳克/毫升到约 30 纳克/毫升的扎来普隆,且其中所述平均血浆浓度稳定保持约 4 小时到约 5 小时。

20. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层控制释放胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型提供大于 4 小时的扎来普隆胃内滞留时间。

21. 根据权利要求 1 所述的生物可降解多层控制释放胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型提供长达 12 小时的扎来普隆胃内滞留时间。

22. 一种提供扎来普隆治疗性血浆浓度长达 12 小时时间以改善睡眠维持的方法,其包含经口投予有需要个体扎来普隆的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型在投药后约半小时到约 12 小时提供治疗有效的扎来普隆血浆含量。

23. 一种消除在投予有需要个体扎来普隆后长达 12 小时时间内扎来普隆的治疗性血浆浓度的顶点并改善睡眠维持的方法,其包含经口投予所述个体扎来普隆的生物可降解多层胃滞留剂型。

24. 一种治疗有需要个体的失眠的方法,其包含在就寝时或在未能入睡后经口投予一个或一个以上根据权利要求 1 所述的扎来普隆胃滞留剂型。

25. 一种试剂盒,其包含多个根据权利要求 1 所述的扎来普隆胃滞留剂型以及有关其使用的说明和注意事项。

26. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述外层可以高于所述框架层的速率水合,且包含至少一个由亲水性聚合物与不溶于胃介质中的聚合物构成的聚合物组合。

27. 根据权利要求 26 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述不溶于胃介质中的聚合物选自由一种或一种以上类型的聚甲基丙烯酸酯 USP 组成的群组。

28. 根据权利要求 26 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述外层包含丙二醇作

为增塑剂。

29. 根据权利要求 26 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述外层中的所述聚合物组合包含明胶。

30. 根据权利要求 29 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述外层中明胶的量介于所述总外层组合物的约 20%与约 45%之间。

31. 根据权利要求 26 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述外层允许胃介质由环境传到所述内层且抑制扎来普隆由所述内层传到所述环境。

32. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述硬框架层包含选自以下组成的群组的聚合物:在低于 5.5 的 pH 值下实质上不溶的可降解肠溶聚合物,和增塑剂。

33. 根据权利要求 32 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述硬框架层中的所述肠溶聚合物选自以下组成的群组:邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。

34. 根据权利要求 32 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述硬框架层中的所述聚合物是聚甲基丙烯酸酯共聚物。

35. 根据权利要求 32 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述硬框架层具有以杨氏模量 (Young's modulus) 描述在约 0.5Kgf/m<sup>2</sup> 到 15Kgf/mm<sup>2</sup> 范围内的机械强度,以及在模拟肠液中 1 小时后约 0.03Kgf/mm<sup>2</sup> 到约 0.6Kgf/mm<sup>2</sup> 的应力。

36. 根据权利要求 32 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述框架层任选进一步包含填充剂、表面活性剂、额外增塑剂和其它适合材料。

37. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述内层包含扎来普隆和至少一种聚合物,其中扎来普隆实质上均匀分散于所述聚合物中,或与所述聚合物形成固溶体,且其中在所述胃滞留剂型与胃介质接触时,扎来普隆从所述内层释放。

38. 根据权利要求 37 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述至少一种聚合物选自以下组成的群组:水溶性聚合物、溶解于水和有机溶剂中的聚合物以及能够增加扎来普隆在水性介质中的稳定性和 / 或溶解性的聚合物。

39. 根据权利要求 37 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述至少一种聚合物选自能够在水性介质中膨胀的水溶性聚合物。

40. 根据权利要求 37 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述内层进一步包含至少一种增塑剂。

41. 根据权利要求 37 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中内层任选进一步包含填充剂、表面活性剂和 / 或其它适合材料。

42. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述内层包含呈选自以下组成的群组的形式扎来普隆:粉末、颗粒状粉末、微片、包衣粉末、半固体组合物和其组合。

43. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中在所述胶囊上的所述任选涂层包含至少一层。

44. 根据权利要求 43 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述涂层包含至少一种

立即溶解于胃介质中的聚合物。

45. 根据权利要求 43 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中扎来普隆均匀分散或溶解于所述涂层中。

46. 根据权利要求 43 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述涂层进一步包含增塑剂或增塑剂组合。

47. 根据权利要求 43 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述涂层进一步任选包含至少一种抗粘剂。

48. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述内层、框架层和一个或两个外层经超声波焊接接合在一起。

49. 根据权利要求 48 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型在暴露于胃液的 15 分钟内展开到至少 20mm 长度。

50. 根据权利要求 48 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述胃滞留药物调配物在模拟肠液中可于 3 小时内完全降解。

51. 根据权利要求 3 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其任选包含覆盖各外层的额外层,所述额外层包含防止所述外层在折叠到所述胶囊内部时自身发生粘附的粉末或膜,其中所述额外层包含粉末、聚合物或其组合。

52. 根据权利要求 4 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其中所述一个或两个最外层附加于所述胃滞留剂型一侧或两侧上的所述外层,且其中所述最外层包含扎来普隆和一种或一种以上非活性成分,所述非活性成分选自自由以下组成的群组:水溶性聚合物、增塑剂、欲在胃中立即释放所述药物的增溶剂、崩解剂和助流剂。

53. 根据权利要求 52 所述的生物可降解多层胃滞留剂型,其任选包含覆盖各最外层的额外层,所述额外层包含防止所述最外层在折叠到所述胶囊内部时自身发生粘附的粉末或膜,其中所述额外层包含粉末、聚合物或其组合。

## 扎来普隆 (zaleplon) 胃滞留药物传递系统

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案主张 2008 年 12 月 4 日申请的美国临时专利申请案第 61/120,051 号的优先权。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗失眠的胃滞留药物调配物。

### 背景技术

[0004] 失眠是一种常见病,可为轻度到重度病状,会使人入睡或熟睡有困难。这种病状可为慢性或急性的,并使受影响个体具有短暂或质量很差的睡眠。缺乏睡眠会引起其它症状,例如集中注意力有困难、焦虑、抑郁和烦躁。3 个成人中有 1 个有时出现失眠,且 10 个成人中有 1 个患有慢性失眠。

[0005] 急性失眠是情绪障碍、神经系统病症或其它医学或睡眠障碍的症状或副作用,而原发性或慢性失眠是其自身一般由长期压力或情绪烦乱所触发的病症。

[0006] 生活方式的改变,包括良好睡眠习惯,常常有助于减轻急性失眠。另一方面,慢性失眠的治疗常常需要认知行为疗法 (cognitive-behavioral therapy),这种疗法靶向会破坏睡眠的思想和动作并集中于减轻睡眠焦虑;和 / 或使用短期或长期处方药。

[0007] 治疗失眠的药物常常会引起副作用,包括在早晨感觉软弱无力,以及很少见的睡眠进食、梦游或开车时睡觉。

[0008] 扎来普隆 (Zaleplon) 是一种指示用于短期治疗失眠的短效、非苯并二氮杂卓类 GABA 激动剂催眠药,且在美国是以立即释放的 5mg 和 10mg 胶囊形式按商品名 Sonata<sup>®</sup> 销售。

[0009] 扎来普隆具有良好的安全性特征。(参见丹杰奥 (Danjou) 等人,“在醒来前 5 到 2 小时授予扎来普隆与唑吡坦后的残留效应的比较 (A comparison of the residual effects of zaleplon and Zolpidem following administration 5 to 2h before awakening)”英国临床药理学杂志 (Br. J. Clin. Pharmacol). 1999;48(3):367-74),并且与例如唑吡坦 (zolpidem) 和佐匹克隆 (zopiclone) 等其它药物相比较,对记忆和精神运动功能具有较小影响,甚至给药剂量远大于治疗失眠的治疗所需剂量时也是如此。

[0010] Sonata<sup>®</sup> 在约 1 小时时达到最大血浆浓度 (T<sub>max</sub>) (生物利用率百分比 F 为约 30%)。这种药物还具有极短半衰期 (T<sub>0.5</sub> = 1 小时)。因此,尽管已经显示扎来普隆可缩短入睡时间,但尚未显示其增加总睡眠时间或减少醒来的次数。由于扎来普隆的睡眠维持能力较弱,使得其在 2007 年仅占据了 3% 的美国失眠市场。

[0011] 因此,此项技术中迫切需要开发用于治疗慢性失眠且具有改善的睡眠维持作用的药物。本发明将满足这一需求。

### 发明内容

[0012] 因此,本发明的目的是提供针对此项技术中的上述缺点的解决方法。

[0013] 为此,本发明提供一种可降解的多层胃滞留扎来普隆剂型,其具有改善的睡眠维持作用和最少的残留效应。在本发明一方面中,胃滞留剂型使扎来普隆在患者的胃和胃肠道中控制释放。在本发明的优选方面中,扎来普隆胃滞留剂型包含第一剂量供立即释放的扎来普隆和第二剂量供控制释放的扎来普隆,且扎来普隆胃滞留剂型压缩或折叠到胶囊中,这种胶囊易于吞服且在与胃液接触时迅速崩解。一旦胶囊崩解,扎来普隆胃滞留剂型就在与胃液接触时迅速展开。在本发明的甚至更优选的方面中,压缩或折叠到胶囊中的扎来普隆胃滞留剂型包含含有第一剂量供控制释放的扎来普隆的内层;硬框架层;和一个或两个外层;且所述胶囊涂有至少一包含第二剂量供立即释放的扎来普隆的层。在本发明的另一优选方面中,压缩或折叠到胶囊中的扎来普隆胃滞留剂型包含含有第一剂量供控制释放的扎来普隆的内层;硬框架层;两个外层;和一个或两个包含第二剂量供立即释放的扎来普隆的最外层(supra-outer layer)。胶囊在与胃液接触时迅速崩解,且胃滞留剂型在与胃液接触时迅速展开。

[0014] 在一个实施例中,胃滞留剂型包含约 15 到约 35mg 的扎来普隆剂量,分成介于约 5mg 与约 15mg 之间的第一剂量供立即释放的扎来普隆,和介于约 10mg 与约 30mg 之间的第二剂量供控制释放的扎来普隆。在优选实施例中,胃滞留剂型包含 22.5mg 扎来普隆剂量,分成在供立即释放扎来普隆的胶囊涂层中的 12.5mg 剂量;和在供控制释放扎来普隆的内层中的 10mg 剂量。在另一优选实施例中,胃滞留剂型包含 25mg 扎来普隆剂量,分成在供立即释放扎来普隆的胶囊涂层中的 10mg 剂量;和在供控制释放扎来普隆的内层中的 15mg 剂量。在不同的优选实施例中,胃滞留剂型包含 30mg 扎来普隆剂量,分成两个各 7.5mg 的剂量,其各自在供立即释放扎来普隆的两个立即释放最外层中;和一个 15mg 剂量,其在控制释放扎来普隆的内层中。

[0015] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型具有两个外层。在优选实施例中,扎来普隆胃滞留剂型包含两个外层,其各具有 4 个小孔;框架层;和含有供控制释放的扎来普隆的内层。胃滞留剂型被压缩或折叠到胶囊中,且胶囊涂有包含供立即释放的扎来普隆的涂层。

[0016] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型的一个或两个外层的邻近含有扎来普隆的层的一个或一个以上位置经打孔,以便利胃滞留剂型释放扎来普隆。可以使用机械穿孔机进行打孔,孔介于约 0.2mm 与约 2.0mm 之间。

[0017] 在不同实施例中,扎来普隆胃滞留剂型进一步包含两个最外层,且这两层含有供立即释放的扎来普隆。

[0018] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型的外层可以高于框架层的速率水合,且包含至少一个由亲水性聚合物与不溶于胃介质中的聚合物构成的聚合物组合。在优选实施例中,外层包含一种或一种以上类型的聚甲基丙烯酸酯 USP。

[0019] 在另一优选实施例中,外层包含丙二醇作为增塑剂。在又一优选实施例中,外层中的聚合物组合包含明胶,且明胶的量介于总外层组合物的约 20% 与约 45% 之间。

[0020] 在本发明一方面中,外层允许胃介质由环境传到内层,并抑制扎来普隆由内层传到环境。

[0021] 在本发明另一方面中,扎来普隆胃滞留剂型的框架层中的聚合物为在低于 5.5 的 pH 值下实质上不溶的可降解肠溶聚合物。框架层可任选包含增塑剂。在优选实施例中,

框架层中的肠溶聚合物选自自由以下组成的群组：邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。在甚至更优选的实施例中，根据美国药典-国家处方集 (United States Pharmacopeia-National Formulary, USP-NF)，框架层中的聚合物为聚甲基丙烯酸酯共聚物。

[0022] 在一个实施例中，框架层在模拟胃液中 1 小时后具有以杨氏模量 (Young's modulus) 描述在约 0.5 到约 15Kgf/mm<sup>2</sup> 范围内的机械强度，以及约 0.03 到约 0.6Kgf/mm<sup>2</sup> 的应力。

[0023] 在本发明另一方面中，框架层组合物任选进一步包含填充剂、表面活性剂、其它增塑剂和其它适合材料。

[0024] 在一个实施例中，扎来普隆胃滞留剂型的内层包含扎来普隆和至少一种聚合物。扎来普隆可实质上均匀分散于聚合物中，或者可与聚合物形成固溶体，由此在胃滞留剂型与胃介质接触时，内层释放出扎来普隆。在一个实施例中，内层的聚合物为水溶性聚合物，其也可溶于有机溶剂中，并且能够增加扎来普隆在水性介质中的稳定性和 / 或溶解性。在不同实施例中，聚合物是水溶性聚合物，并且能够在水性介质中膨胀。在另一实施例中，内层可进一步包含至少一种增塑剂。在又一实施例中，内层组合物任选进一步包含填充剂、表面活性剂和 / 或其它适合的材料。

[0025] 在本发明一方面中，内层包含呈选自自由以下组成的群组的形式的扎来普隆：粉末、颗粒状粉末、微片、包衣粉末、半固体组合物或所属领域技术人员已知的任何其它形式。

[0026] 在本发明一方面中，将包含至少一个包含扎来普隆的层的涂层施用于胃滞留剂型的胶囊上。在一个实施例中，涂层包含至少一种聚合物，其优选立即溶解于胃介质中。在另一实施例中，扎来普隆均匀分散或溶解于涂层中。在另一实施例中，涂层进一步包含增塑剂或增塑剂组合。在又一实施例中，涂层进一步任选包含至少一种抗粘剂。

[0027] 在本发明一方面中，扎来普隆胃滞留剂型中各层经超声波焊接接合在一起。

[0028] 在本发明另一方面中，外层和框架层在暴露于胃液的 15 分钟内展开到至少 20mm 长度。

[0029] 在本发明另一方面中，扎来普隆胃滞留药物调配物在模拟肠液中可于 3 小时内完全降解。

[0030] 在本发明一方面中，扎来普隆胃滞留剂型任选包含覆盖各外层且包含防止外层在折叠到胶囊中时自身发生粘附的粉末或膜的额外层。在一个实施例中，所述层包含粉末、聚合物或其组合。

[0031] 在本发明另一方面中，一个或两个最外层附加于胃滞留剂型一侧或两侧上的外层。在一个实施例中，最外层包含扎来普隆和一种或一种以上非活性成分，所述非活性成分选自自由以下组成的群组：水溶性聚合物、增塑剂、拟在胃中立即释放药物的增溶剂、崩解剂和助流剂。在另一实施例中，扎来普隆胃滞留剂型任选包含覆盖各最外层的额外层。所述额外层包含粉末或膜或其组合，其防止最外层在折叠到胶囊中时自身发生粘附。

[0032] 在一个实施例中，扎来普隆胃滞留剂型具有类似于图 4 曲线 12.5/10 中所述的药物动力学曲线。在不同实施例中，扎来普隆胃滞留剂型具有类似于图 4 曲线 10/15 中所述的药物动力学曲线。



[0033] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型在授予单次剂量后半小时的扎来普隆平均血浆浓度为约 15 到约 25 纳克/毫升,且这一平均血浆浓度稳定保持约 4 小时到约 5 小时。在不同实施例中,扎来普隆胃滞留剂型在授予单次剂量后半小时的扎来普隆平均血浆浓度为约 15 到约 30 纳克/毫升,且这一平均血浆浓度稳定保持约 4 小时到约 5 小时。

[0034] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型的控制释放将提供超过 4 小时的胃内滞留期。在优选实施例中,扎来普隆胃滞留剂型的控制释放将提供长达 12 小时的胃内滞留期。

[0035] 另一方面,本发明提供一种提供扎来普隆治疗性血浆浓度长达 12 小时时间以改善睡眠维持的方法,其包含经口授予有需要患者扎来普隆的多层胃滞留剂型。在本发明一方面中,所述方法在投药后的约半小时到约 12 小时提供药理学有效的扎来普隆血浆含量。

[0036] 另一方面,本发明提供一种消除在授予有需要患者扎来普隆后长达 12 小时时间内扎来普隆治疗性血浆浓度的顶点并改善睡眠维持的方法,其包含经口授予有需要患者扎来普隆的多层胃滞留剂型。

[0037] 在又一实施例中,本发明提供一种治疗有需要患者的失眠的方法,其包含在就寝时或在未能入睡后经口授予一个或一个以上扎来普隆胃滞留剂型。

[0038] 在不同方面中,本发明提供一种试剂盒,其包含多个扎来普隆胃滞留剂型以及有关其使用的说明和注意事项。

[0039] 前述大体描述以及以下图式简单描述和实施方式都是例示性和说明性的,且欲在提供对提出的本发明的进一步解释说明。所属领域技术人员从以下本发明的实施方式将易于了解其它目的、益处和新颖特征。

## 附图说明

[0040] 图 1 绘示扎来普隆胃滞留剂型膜组分的示意图和其大致尺寸。

[0041] 图 2 绘示 22.5mg 扎来普隆胃滞留剂型的溶出曲线,所述胃滞留剂型包含 12.5mg 立即释放的扎来普隆与 10mg 控制释放的扎来普隆的组合。

[0042] 图 3 提供 25mg 扎来普隆胃滞留剂型的溶出曲线,所述胃滞留剂型包含 10mg 立即释放的扎来普隆与 15mg 控制释放的扎来普隆的组合。

[0043] 图 4 提供包含 12.5mg 立即释放的扎来普隆与 10mg 控制释放的扎来普隆的组合适例 1 的单次剂量 22.5mg 扎来普隆胃滞留剂型;包含 10mg 立即释放的扎来普隆与 15mg 控制释放的扎来普隆的组合适例 2 的单次剂量 25mg 扎来普隆胃滞留剂型;和单次剂量 20mg (2×10mg) 实例 5 中所述的立即释放的 Sonata<sup>®</sup> 调配物的扎来普隆平均血浆浓度。

[0044] 图 5 绘示包含 10mg 立即释放的扎来普隆与 20mg 控制释放的扎来普隆的组合适例 3 的单次剂量 30mg 扎来普隆胃滞留剂型;包含 12.5mg 立即释放的扎来普隆与 15mg 控制释放的扎来普隆的组合适例 4 的单次剂量 27.5mg 扎来普隆胃滞留剂型;和单次剂量实例 7 中所述的 Sonata<sup>®</sup> 10mg 立即释放调配物的扎来普隆平均血浆浓度。

## 具体实施方式

[0045] 失眠的特征在于,难以起始或维持睡眠,可能包括频繁或长时间夜间醒来,并且与未达到最佳标准的睡眠质量关联。每年约有 50% 的成年美国人经历失眠的症状。当前可用的针对失眠的疗法主要集中在睡眠诱导方面,只有很少的选择可用于睡眠维持,尤其是与

早晨残留效应无关的治疗。

[0046] 临床医师在寻找失眠药物时的三个基本特性是睡眠诱导、睡眠维持和对次日功能的影响。即使有诱导和维持睡眠,同时不具有次日残余或残留效应的药剂的话,也很少。临床上亟需累积具有所有这三个特性的药物。

[0047] 扎来普隆是一种非苯并二氮杂卓催眠药,目前被指示用于短期失眠。这一药物目前是以快速吸收(提供快速入睡)和快速消除为特征,由此避免了残余效应,但与睡眠维持不良关联。

[0048] 扎来普隆可在就寝时投予,夜间在难以入睡变得明显后稍后投予,或在深夜醒来时投予。扎来普隆的快速吸收可使未能入睡的失眠患者快速入睡。扎来普隆的快速消除可避免白天的镇静作用和残余效应。然而,由于扎来普隆的半衰期较短,使得其在入睡后无法有效维持睡眠。一旦扎来普隆的作用减退,失眠个体就会常常在深夜醒来,并且可能需要再服用药丸。为此,迫切需要一种能提供稳定治疗水平的控制释放调配物。

[0049] 本发明人发现,扎来普隆调配物的胃滞留剂型可延长整个夜间药物的吸收期。本发明的扎来普隆胃滞留剂型经设计以通过立即释放与控制释放机制的组合来释放扎来普隆,从而使扎来普隆迅速起效并提供稳定的扎来普隆含量。具体点说,经口投予本发明的扎来普隆胃滞留剂型将提供睡眠维持,保持药物当前的良好睡眠诱导性能并避免次日效应。因此,本发明首次提供成功的扎来普隆胃滞留调配物,其满足最佳失眠药物的三个基本要求:快速诱导睡眠、睡眠维持延长和对次日功能的影响减少。

[0050] 对于健康成人,与空腹状态相比较,高脂肪/难消化的膳食会延长扎来普隆的吸收,使  $T_{max}$  延缓约 2 小时,并使  $C_{max}$  降低约 35%。扎来普隆 AUC 和消除半衰期未受到明显影响。这些结果表明,如果在高脂肪/难消化的膳食的同时或之后立即服用扎来普隆,可减少扎来普隆对入睡的影响。本发明正是针对这一重要方面。

[0051] 由于本发明胃滞留剂型(gastroretentive dosage forms, GRDFs)的复杂结构提供了设计的灵活性,使得 GRDF 可按持续释放特征或按立即释放和持续释放的组合特征在较长时间内便利地释放扎来普隆,同时在较长时间内保持较高的药物血浆含量。

#### [0052] 定义

[0053] 本文中使用的“胃滞留剂型”(GRDF 或复数形式的 GRDFs)是指与食物相比较,胃排空延迟或在胃中滞留更长时间的剂型。“胃滞留”剂型表示包含多层结构的剂型,所述多层结构包括内层、硬框架层和一个或两个外层;或包含内层、硬框架层、一个或两个外层和一个或两个最外层的剂型;或包含折叠或压缩到胶囊中的前述结构的剂型。胶囊在与胃液接触时迅速崩解,且所述结构在与胃液接触时迅速展开,并存在于哺乳动物(优选人类)的胃中,保持一段较长时间,优选保持的时间长于食物和任一尺寸小于 10mm 的难消化的小粒子。因此,“胃滞留”是药物在胃中的维持或截留(withholding)的时间长于当以游离形式或在未考虑胃滞留的胃肠(gastro-intestinal, GI)传递媒介内传递时其在胃中保留的时间。胃滞留的特征在于,在胃中滞留的时间长于胃的正常排空时间,即,长约 2 小时,尤其长约 3 小时且通常超过约 4、6、8 或 10 小时。胃滞留通常是指在胃中滞留约 3、4、6、8、10 或偶尔 18 小时到长达约 21 小时。

[0054] 本文中使用的“控制释放药物传递系统”表示在设计的时间间隔内按控制方式释放所需量的扎来普隆,由此产生常规未改良释放的剂型以其它方式不能获得的延长、持续

或延缓的药理学作用的扎来普隆剂型。

[0055] 本文中使用的“模拟胃液”(Simulated gastric fluid,“SGF”)和“模拟肠液”(Simulated intestinal fluid,“SIF”)是指如美国药典 30 国家处方集所定义的不含酶的“模拟胃液 TS”和“模拟肠液 TS”溶液。

[0056] 本文中使用的“胃介质”和“肠介质”分别表示胃和肠的生物介质,或用于模仿胃或肠环境的人工介质。

[0057] 本文中使用的术语“生物可降解”打算指能够在相关时间段内于患者体内以化学和 / 或物理方式减少或分解。

[0058] 本文中使用的短语“不可立即溶解于胃液中的聚合物”是指在处于胃肠道中期间逐渐溶解于胃肠道中的聚合物。

[0059] 本文中使用的术语“惰性”或“非活性”或“非活性成分”是指内层或区室、外部薄膜、任选存在的层和 / 或立即释放层中的组分,其不与活性成分反应,或不影响活性成分的特性,或在投予个体时不会引起任何生物效应。

[0060] 本文中使用的短语“较长时间段”是指传递至少 80%剂量的时间段,其持续数小时到约 24 小时,通常长达约 12 小时,且常常在约 3 小时与 7 小时之间。

[0061] 关于聚合物的术语“可膨胀”和“膨胀”是指所述聚合物在与使用环境中存在的流体接触时能够吸入流体并扩张。

[0062] 本文中提到的“患者”或“个体”是可接受本发明的胃滞留药物调配物的动物。在本发明一个优选方面中,“患者”或“个体”是动物或非人类哺乳动物。

[0063] “治疗”在本文中用于指获得所需药理学和生理学作用。所述作用可为预防性的,用以预防或部分预防疾病、症状或病理病状;和 / 或可为治疗性的,用以部分或完全治愈疾病、病状、症状或由病理病状引起的不良作用。因此“治疗”涵盖对哺乳动物,尤其人类疾病的任何治疗,且包括:(a) 预防倾向于发展某一病理病状但尚未诊断患有所述病理病状的个体发生所述病理病状,即使倾向于发展某一病理病状,但尚未经历或呈现所述病状的症状的个体不发展所述病状的临床症状;(b) 抑制(即停滞或减少)所述病理病状或其临床症状的发展;或(c) 减轻与所述病理病状关联的症状。

[0064] 结合本发明使用的“药物”、“活性医药成分”、“API”、“活性剂”、“活性成分”、“活性”等为用于治疗需要治疗的人的病理症状的来自各种来源的纯化学物质、纯化学物质的混合物或粗提取物。“非活性成分”、“赋形剂”、“材料”、“组分”、“成分”、“非活性材料”、“非活性”、“试剂”等在本文中可互换使用,用以指所属领域技术人员所知的不是药物但结合本发明用于制药过程中旨在赋予最终剂型特定特征的材料或成分,。

[0065] 结合本发明多层 GRDF 的组分提到的“膜”、“层”或“薄膜”可互换使用,且其调配物和制备描述于本文中。

[0066] 除非上下文另作明确指示,否则说明书和所附权利要求书中使用的形式“一”和“所述”包括单数个以及多个参考物。

[0067] 此外,本文中使用的术语“包含”打算指系统包括所述要素,但不排除在系统设计中可任选使用的其它要素,例如填充剂等。术语“基本上由……组成”用于定义系统包括所述要素,但排除对所述系统的性能可能具有基本的显著影响的其它要素。因此“由……组成”应指排除超过微量的其它要素。由这些过渡术语中每一者定义的实施例都在本发明的

范围内。

[0068] 本发明的扎来普隆 GRDF 是以含有多层平面结构的胶囊形式提供,所述多层平面结构是由按波状(“手风琴(accordion)”)方式折叠的膜构成,所述扎来普隆 GRDF 在与胃液接触时迅速展开,并在胃中释放出扎来普隆持续一段较长时间。“手风琴”技术已详细描述于以前的公开案中,例如美国专利第 6,685,962 号、PCT 申请案 WP 2007/093999 和 PCT 申请案 W007083309,都以全文引用的方式并入本文中。

[0069] 然而,“手风琴”技术无法均匀施用于任何药物。每一“手风琴”都是产物本身,因为不同活性成分归因于活性成分的不同物理化学特性、药物动力学需求、生物利用率、剂量等而需要不同的解决方案。

[0070] 对每一活性成分具特异性的药物动力学需求需要适于所述特定产物的不同的创新解决方案。这些解决方案根据病例而变化,且其可涉及不同剂量、借助一种以上机制(如立即释放和延缓释放)的药物传递、具有或不具有最外层、具有或不具有涂层、各种数量、位置和尺寸的小孔、不同层组成、层厚度和尺寸,以及上述的组合。可能的组合是无穷尽的,且无法确切地预测成功率。

[0071] 本发明旨在开发具有快速起效的作用和较长的高扎来普隆血液含量时间段的扎来普隆 GRDF。根据 USP 30,因扎来普隆是一种极难溶的药物,使得其面临难以调配的问题。本申请案的发明人通过发明将扎来普隆的特定物理化学特性,尤其是其弱水溶性与延长的胃滞留组合 GRDF 调配物克服了扎来普隆的调配问题,由此获得按控制方式缓慢释放活性成分并引起较长催眠活性,而无残留效应的扎来普隆 GRDF。

[0072] 扎来普隆 GRDF 的开发

[0073] 本发明旨在开发一种扎来普隆 GRDF,其展现短滞后时间(lag-time)以及在比市售产品(Sonata®)长的时间内的持续释放作用,但这一持续释放作用并不太长,以避免次日残留效应。

[0074] 制造扎来普隆的最初尝试(参看实例 7 和图 5)显示药物吸收期的增加。为了评估初始 GRDF 的优势和不利之处,开始进行临床研究。研究设计为一种利用健康志愿者进行的单中心、单次剂量、开放性标记、三向交叉(three-way crossover)、比较性药物动力学研究。由比较经口投予测试调配物与经口投予 Sonata®后扎来普隆的血浆浓度进行的药物动力学参数(C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>和 AUC)评估揭示,这些 GRDF 的 C<sub>max</sub>和 T<sub>max</sub>(参看图 5)明显高于 Sonata®。

[0075] GRDF 内层第一扎来普隆剂量与用作 GRDF 胶囊上的涂层的第二扎来普隆剂量组合得到具有吸引力的药物动力学特性的扎来普隆 GRDF。如本文中详细描述,特定层状调配物、GRDF 构造、层厚度、剂量、小孔以及其它设计和调配物细节将得到最佳结果。

[0076] 本发明的扎来普隆 GRDF 调配物

[0077] 在优选实施例中,本发明的扎来普隆胃滞留剂型包含两个外层、框架层和用于控制传递扎来普隆的包含扎来普隆和其它成分的内层。这一结构经压缩或折叠到胶囊中,并于胶囊在胃液中崩解时,所述结构在与胃液接触时迅速展开。此 GRDF 示意图详细描述于图 1 中。

[0078] 在另一优选实施例中,本发明的扎来普隆 GRDF 除包含上述外,还包含用于立即释放扎来普隆的胶囊外涂层,其包含第二剂量的扎来普隆以及额外成分。

[0079] 在又一优选实施例中,本发明的扎来普隆 GRDF 除包含两个外层、框架层和包含第一剂量供控制释放的扎来普隆的内层外,还包含一个或两个用于立即释放扎来普隆的最外层,其包含第二剂量扎来普隆以及在外部施用于外层上的额外成分。

[0080] 在优选实施例中,提供一种用于在患者的胃和胃肠道中控制释放扎来普隆的可降解多层扎来普隆胃滞留剂型,其经压缩或折叠到胶囊中,所述胶囊与胃液接触时迅速崩解且所述多层扎来普隆胃滞留剂型在与胃液接触时迅速展开,所述胃滞留剂型包含第一剂量的供立即释放的扎来普隆和第二剂量的供控制释放的扎来普隆。

[0081] 在另一实施例中,扎来普隆胃滞留剂型经设计用于经口投予,且压缩或折叠到易于吞服的标准尺寸胶囊中。

[0082] 在优选实施例中,提供一种可降解的多层扎来普隆胃滞留剂型,其包含:

[0083] a. 内层中第一剂量的供控制释放的扎来普隆;

[0084] b. 硬框架层;和

[0085] c. 一个或两个外层;

[0086] 其中上述结构经折叠到胶囊中,并且所述胶囊涂有至少一个包含第二剂量的供立即释放的扎来普隆的层,且在所述胶囊崩解时,所述胃滞留剂型与胃液接触时迅速展开。

[0087] 在优选实施例中,上述扎来普隆胃滞留剂型具有两个外层。

[0088] 在另一优选实施例中,可降解的多层扎来普隆胃滞留剂型包含:

[0089] a. 内层中第一剂量的供控制释放的扎来普隆;

[0090] b. 硬框架层;

[0091] c. 两个外层;和

[0092] d. 附着于外层外部的一个或两个最外层,其包含供立即释放的第二剂量扎来普隆,

[0093] 其中胃滞留剂型经折叠到胶囊中,所述胶囊在与胃液接触时迅速崩解,且在胶囊崩解时,胃滞留剂型与胃液接触而迅速展开。

[0094] 在优选实施例中,上述扎来普隆胃滞留剂型具有两个最外层。

[0095] 在另一实施例中,本发明胃滞留剂型中扎来普隆的剂量介于 15mg 到 35mg 之间,分成介于 5mg 到 15mg 之间的第一剂量的供立即释放的扎来普隆和介于 10mg 到 30mg 之间的第二剂量的供控制释放的扎来普隆。

[0096] 在优选实施例中,胃滞留扎来普隆剂型具有总计 22.5mg 扎来普隆剂量,分成含有 12.5mg 扎来普隆的立即释放胶囊涂层以及含有 10mg 扎来普隆的控制释放内层(参看实例 1)。

[0097] 在优选实施例中,胃滞留剂型包含两个外层,每一外层具有 4 个小孔;框架层;含有供控制释放的扎来普隆的内层,且所述胶囊具有立即释放的含扎来普隆涂层(参看实例 1)。

[0098] 在另一优选实施例中,胃滞留剂型包含总计 25mg 扎来普隆剂量,分成含有 10mg 扎来普隆的立即释放胶囊涂层以及含有 15mg 扎来普隆的控制释放内层(参看实例 3)。

[0099] 在又一实施例中,胃滞留扎来普隆剂型包含一个或两个外层,其在与含有扎来普隆的层相邻的一个或一个以上位置经打孔,以便利将扎来普隆释放到胃中。

[0100] 胃滞留扎来普隆剂型各层的打孔可便利地用激光或用适合形状的刀片进行,且打

孔的直径可在 0.2mm 到 2mm 之间变化。

[0101] 在优选实施例中,胃滞留剂型包含两个外层,每一外层具有 2 个小孔;硬框架层;含有供控制释放的扎来普隆的内层,且所述胶囊具有立即释放的含扎来普隆的涂层(实例 3)。

[0102] 在另一实施例中,胃滞留剂型具有总计 30mg 扎来普隆剂量,分成各含有 7.5mg 扎来普隆的两个立即释放最外层以及含有 15mg 扎来普隆的控制释放内层(实例 6)。

[0103] 上述胃滞留剂型可包含两个含有供立即释放的扎来普隆的最外层;两个外层,每一外层具有 4 个小孔;硬框架层和含有供控制释放的扎来普隆的内层(实例 6)。

[0104] 在一个实施例中,提供一种胃滞留剂型,其中其药物动力学曲线类似于图 4 曲线 12.5/10 中所述。

[0105] 在另一实施例中,提供一种扎来普隆胃滞留剂型,其中在单次剂量投药后扎来普隆的平均血浆浓度在约半小时后达到约 15-25 纳克/毫升,且在此范围内保持约 4 到 5 小时。

[0106] 在又一实施例中,提供一种扎来普隆胃滞留剂型,其中其药物动力学曲线类似于图 4 曲线 10/15 中所述。

[0107] 在优选实施例中,提供一种胃滞留剂型,其中在单次剂量投药后扎来普隆的平均血浆浓度在约半小时后达到约 15-30 纳克/毫升,且在此范围内保持约 4 到 5 小时。

[0108] 在另一实施例中,提供一种控制释放胃滞留剂型,其中扎来普隆的胃滞留时间超过 4 小时。

[0109] 在另一实施例中,提供一种控制释放胃滞留剂型,其中扎来普隆的胃滞留时间长达 12 小时。

[0110] 在优选实施例中,提供一种提供扎来普隆治疗性血浆浓度长达 12 小时时间以改善睡眠维持的方法,其包含经口投予有需要个体扎来普隆多层胃滞留剂型,所述胃滞留剂型保持药理学有效的扎来普隆血浆含量达约半小时到约 12 小时。

[0111] 在另一优选实施例中,提供一种消除在投予有需要个体扎来普隆后长达 12 小时内扎来普隆的治疗性血浆浓度的顶点并改善睡眠维持的方法,其包含经口投予所述个体扎来普隆多层胃滞留剂型。

[0112] 在优选实施例中,提供一种扎来普隆胃滞留剂型,其中在投予有需要个体后,将迅速诱导睡眠,并具有良好的睡眠维持和最小的次日残留效应。在另一实施例中,提供一种治疗有需要个体的失眠的方法,其包含在就寝时或在未能入睡后投予所述个体一个或一个以上扎来普隆胃滞留剂型。

[0113] 在又一实施例中,提供一种试剂盒,其包含多个扎来普隆胃滞留剂型以及有关其使用的说明和注意事项。

[0114] 在一个实施例中,提供一种治疗有需要个体的失眠的方法,其包含本发明的扎来普隆胃滞留药物传递系统。所述治疗可通过在就寝时吞服一个或一个以上扎来普隆 GRDF 胶囊实现。

[0115] 本发明的所有膜、层和薄膜都是由所属领域技术人员众所周知的方法制得。

[0116] 在优选实施例中,本发明的膜(也称为“层”)是借助铸膜技术制备。将膜组合物的溶液或悬浮液浇铸到托盘上,并在烘箱中干燥,直到溶剂蒸发。接着根据所需形状切割干燥的膜。

[0117] 在当前实施例中,本发明的胃滞留剂型包括框架层、内层和两个外层。外层是略大于框架层的两个膜,其周长密封或焊接在一起并完全包围框架层和内层。除两个外层通过焊接连接在一起外,框架层的外部部分也焊接到外层。形成 GRDF 的各种层的组成、成分和结构详细描述于以下说明性实例中。

[0118] 在一个实施例中,本发明的胃滞留剂型具有一个或两个外层,其包含至少一个亲水性聚合物与不溶于胃介质中的聚合物的聚合物组合,所述外层可以高于框架层的速率水合。

[0119] 外层中的上述聚合物选自由一种或一种以上类型的聚甲基丙烯酸酯 USP 组成的群组。

[0120] 外层可包含丙二醇作为增塑剂。

[0121] 在一个实施例中,外层中的聚合物组合包含明胶。外层中明胶的量介于总外层组合物的约 20%与约 45%之间。

[0122] 在一个实施例中,扎来普隆胃滞留剂型包含一个或一个以上外层,优选两个外层,以允许胃介质由环境传到内层中,并抑制扎来普隆由内层经由所述外层传到环境中。在其它实施例中,扎来普隆由内层传到环境中是通过所述外层中的专用打孔介导。

[0123] GRDF 的硬框架层(也称为“框架”或“构架”)为 GRDF 提供机械强度。

[0124] 在一个实施例中,提供胃滞留剂型,其中框架层中的聚合物选自由在小于 5.5 的 pH 值下实质上不溶的可降解肠溶聚合物以及增塑剂组成的群组。

[0125] 在另一实施例中,胃滞留剂型框架层中的聚合物选自由以下组成的群组:邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。

[0126] 框架层中的聚合物可为聚甲基丙烯酸酯共聚物。

[0127] 本发明胃滞留剂型的框架层在模拟胃液中 1 小时后具有以杨氏模量描述的在约 0.5 到约 15Kgf/mm<sup>2</sup> 范围内的机械强度,以及约 0.03 到约 0.6Kgf/mm<sup>2</sup> 的应力。

[0128] 框架层的组合物可任选进一步包含填充剂、表面活性剂、额外增塑剂和适于所述组合物的其它材料。

[0129] GRDF 的内层包含扎来普隆和至少一种聚合物,而扎来普隆实质上均匀分散于聚合物中或与聚合物形成固溶体,由此在使胃滞留剂型进入胃介质中时,其迅速释放扎来普隆,如实例 2 和 3 中所例示。所述至少一种聚合物选自水溶性聚合物,所述聚合物优选可溶于有机溶剂中,且所述聚合物优选能够增加扎来普隆在水性介质中的稳定性和/或溶解性。

[0130] 所述至少一种聚合物选自水溶性聚合物,且所述聚合物能够在水性介质中膨胀。

[0131] 内层可进一步包含至少一种增塑剂。

[0132] 内层组合物可任选进一步包含填充剂、表面活性剂和/或适于所述组合物的其它材料。

[0133] 胃滞留剂型可包含施用于胃滞留剂型胶囊上的包含扎来普隆的涂层,且所述涂层包含至少一层。

[0134] 所述涂层包含至少一种聚合物,其优选立即溶解于胃介质中。

[0135] 上述涂层中的扎来普隆均匀分散或溶解于涂层中。

[0136] 所述涂层可进一步包含增塑剂或增塑剂组合。

[0137] 所述涂层可进一步任选包含至少一种抗粘剂或另一填充剂。

[0138] 上文详细描述 GRDF 层借助超声波焊接接合在一起。

[0139] 包含外层和框架层的 GRDF 通常在暴露于胃液的 15 分钟内展开到至少 20mm 长度。

[0140] 胃滞留药物调配物在模拟肠液中可于 3 小时内完全降解。

[0141] 在优选实施例中,胃滞留剂型可任选包含覆盖各外层或各最外层的额外层,其包含防止外部薄膜在折叠到所述胶囊内部时自身发生粘附的粉末或膜,其中所述层包含粉末、聚合物或其组合。

[0142] 一些本发明的 GRDF 除内层、框架层和一个或一个以上外层外,还具有一个或两个额外的外部层,称为“最外层”。

[0143] 在另一实施例中,所述一个或两个最外层附加于胃滞留剂型一侧或两侧上的外层,且最外层包含扎来普隆,以及一种或一种以上选自自由以下组成的群组的非活性成分:聚合物,优选水溶性聚合物;增塑剂;拟在胃中立即释放药物的增溶剂;崩解剂;和助流剂,以及能够执行一种或一种以上所述功能的任何成分组合。

[0144] 本发明的具体实施方式将借助以下实例进一步说明,这些实例只是用于说明,不应解释为限制本发明的范围。所属领域技术人员按照本文中的揭示内容、图式和权利要求书将易于了解这些实例的变更和等效内容。

[0145] 应了解,为清楚起见而在独立实施例的情形下描述的本发明的某些特征也可在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见而在单个实施例的情形下描述的本发明的各种特征也可独立提供或以任何合适的子组合提供。

[0146] 尽管已经联系本发明的特定实施例来描述本发明,但很明显,所属领域技术人员将易于了解许多替代物、修改和变更。因此,预期包含在所附权利要求书的精神和广泛范围内的所有所述替代物、修改和变更。

[0147] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请案都以全文引用的方式并入本文中,其引用程度就如同特定且个别地将各个别出版物、专利和专利申请案以引用的方式并入本文中。此外,本申请案中任何参考文献的引用或标识都不应解释为承认这些参考文献可作为本发明的现有技术。

[0148] 实例

[0149] 实例 1:GRDF- 扎来普隆 22.5mg IR12.5mg CR10mg

[0150] GRDF 类型:立即释放 (IR) 胶囊涂层、外层 - 框架层 - 内层 - 外层 (每一外层具有 4 个小孔)

[0151] 表 1

[0152]

IR 涂层	(毫克 / 粒胶囊)
柠檬酸三乙酯 (TEC)	2.5
PEG 400	1.25
尤特奇 (Eudragit)EPO	12.5
超细滑石粉	2.5
扎来普隆	12.5



[0153] 表 2

[0154]

外层	毫克
氢氧化钾	4.1
丙二醇	63.9
明胶(鱼)	63.9
尤特奇 L100-55	16
尤特奇 L100	16
尤特奇 S100	32

[0155] 表 3

[0156]

硬框架层	毫克
鲁曲奥 (Lutrol)F127	50
尤特奇 L100-55	29.2
尤特奇 L100	117.1
乳糖	62.3
滑石粉	15.6

[0157] 表 4

[0158]

内层	毫克
PEG400	7.5
柯林顿 (Kollidon)90F	30.0
美索希尔 (Methocel)E 3	10.0
扎来普隆	10.0

[0159] 实例 2 :GRDF- 扎来普隆 22.5mg 释放特征

[0160] 为了说明 GRDF 提供立即释放和控制释放活性成分的能力,测定实例 1 中所述 22.5mg 扎来普隆 GRDF 的释放特征,所述扎来普隆 GRDF 在胶囊的立即释放涂层中含有 12.5mg 扎来普隆且在控制释放内层中含有 10mg 扎来普隆。

[0161] 实验是在美国药典 (USP) 溶出度仪 (Dissolution Apparatus) 2.50rpm 在 pH 1.2 下于模拟胃液 (SGF) 中进行。如图 2 中所示, 立即释放在 10 分钟内发生, 且观察到延长释放达 3 小时。

[0162] 这些实验说明本发明 GRDF 能够按立即释放方式以及控制释放方式有效传递扎来普隆。

[0163] 实例 3 :GRDF- 扎来普隆 25mg IR10mg CR15mg

[0164] GRDF 类型 : 立即释放 (IR) - 胶囊涂层、外层 - 框架层 - 内层 - 外层 (每一外层具有 2 个小孔)

[0165] 表 5

[0166]

IR 涂层	(毫克 / 粒胶囊)
柠檬酸三乙酯 (TEC)	2.0
PEG 400	1.0
尤特奇 E PO	10.0
超细滑石粉	2.0
扎来普隆	10.0

[0167] 表 6

[0168]

外层	毫克
氢氧化钾	4.1
丙二醇	63.9
明胶 (鱼)	63.9
尤特奇 L100-55	16
尤特奇 L100	16
尤特奇 S100	32

[0169] 表 7

[0170]

硬框架层	毫克
鲁曲奥 F127	50
尤特奇 L100-55	29.2
尤特奇 L100	117.1
乳糖	62.3
滑石粉	15.6

[0171] 表 8

[0172]

内层	毫克
PEG 400	11.25
柯林顿 90F	45.0
美索希尔 E 3	15.0
扎来普隆	15.0

[0173] 实例 4 :GRDF- 扎来普隆 25mg 释放曲线

[0174] 为了说明 GRDF 提供立即释放和控制释放活性成分的能力,测定实例 3 中所述 25mg 扎来普隆 GRDF 的释放特征,所述扎来普隆 GRDF 在胶囊的立即释放涂层中含有 10mg 扎来普隆且在控制释放内层中含有 15mg 扎来普隆。

[0175] 实验是在美国药典 (USP) 溶出度仪 2.50rpm 在 pH 1.2 下于模拟胃液 (SGF) 中进行。如图 3 中所示,立即释放在 10 分钟内发生,且观察到延长释放达 2 小时。

[0176] 这些实验说明本发明 GRDF 能够按立即释放方式和控制释放方式有效传递扎来普隆。

[0177]

#### **实例 5: 在健康个体中扎来普隆 GRDF 的药物动力学曲线与立即释放 Sonata® 药物动力学曲线的比较**

[0178] 在 12 位健康志愿者中进行单次剂量、三向夜间交叉研究以比较胃滞留双释放扎来普隆 (AP-ZP) 与 Sonata® 的药物动力学。主要目的是由经口投予测试调配物和参照物后扎来普隆的血浆浓度评估药物动力学参数 (C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC)。研究设计为一种利用健康志愿者进行的单中心、单次剂量、开放性标记、三向交叉、比较性药物动力学研究。

[0179] A) GRDF-ZP 22.5mg (12.5mg IR 和 10mg CR) - 实例 1

[0180] B) GRDF-ZP 25mg (10mg IR 和 15mg CR) - 实例 3

[0181] C) 参照调配物 : 国王制药公司 (King Pharmaceuticals INC) 的 Sonata® 20mg, 立即释放型。

[0182] 所有口服调配物都是由志愿者在标准正餐后 3.5 小时用 240ml 水整个吞服。在给药前接着按频繁时间间隔抽取静脉血液样品,以匹配药物的药物动力学表现。分析扎来普隆的血浆含量。研究结果显示于下表和图 4 中。

[0183] 表 9

[0184]

	AP-A	Sonata®	比率	90%置信区间		P<0.05
				下限	上限	
<b>Ln(AUCt)</b>	111.7	102.0	1.095	1.018	1.178	N
<b>ln(AUCI)</b>	114.5	103.2	1.110	1.025	1.201	N
<b>Ln(C<sub>max</sub>)</b>	29.10	45.64	0.638	0.442	0.919	N
<b>T<sub>max</sub></b>	1.26	0.613	2.061	-	-	N
<b>T<sub>半</sub></b>	1.89	1.41	1.345	-	-	N

[0185] 表 10

[0186]

	AP-B	Sonata®	比率	90%置信区间		P<0.05
				下限	上限	
<b>Ln(AUCt)</b>	128.3	102.0	1.258	1.170	1.353	Y
<b>ln(AUCI)</b>	131.4	103.2	1.273	1.176	1.378	Y
<b>Ln(C<sub>max</sub>)</b>	37.82	45.64	0.829	0.575	1.194	N
<b>T<sub>max</sub></b>	2.04	0.613	3.327	-	-	N
<b>T<sub>半</sub></b>	1.74	1.41	1.233	-	-	N

[0187] 表 11

[0188]

	AP-A	AP-B	比率	90%置信区间		P<0.05
				下限	上限	
<b>Ln(AUCt)</b>	111.7	128.3	0.871	0.809	0.936	Y
<b>ln(AUCI)</b>	114.5	131.4	0.872	0.806	0.944	Y
<b>Ln(C<sub>max</sub>)</b>	29.10	37.82	0.769	0.534	1.109	N
<b>T<sub>max</sub></b>	1.26	2.04	0.620	-	-	N
<b>T<sub>半</sub></b>	1.89	1.74	1.091	-	-	N

[0189]

[0190] 结果表明,扎来普隆胃滞留双释放传递得到快速和稳定治疗水平。两种胃滞留剂型显示与立即释放调配物相当或比其优越的生物利用率。与 1 小时参照药物相比较,两种调配物的吸收期增加到 5 小时。很明显 C<sub>max</sub> 与剂量不成比例,且与真实的控制释放表现一致。

[0191] 实例 6 :GRDF- 扎来普隆 30mg IR15mg CR15mg

[0192] GRDF 类型 :立即释放 (IR)-最外膜、外层-框架层-内层-外层(每一外层具有 4 个小孔)

[0193] 表 12

[0194]

外层	毫克
氢氧化钾	4.1
丙二醇	63.9
明胶(鱼)	63.9
尤特奇 L100-55	16
尤特奇 L100	16
尤特奇 S100	32

[0195] 表 13

[0196]

内层	量 /GRDF(毫克)
扎来普隆	15.0
克鲁索 (Klucel) EF(羟丙基纤维素)	7.5
克鲁索 GF(羟丙基纤维素)	7.5
柯林顿 K30(PVP, 聚维酮)	3.0
PEG 400(聚乙二醇)	1.5

[0197] 表 14

[0198]

硬框架层	量 /GRDF(毫克)
鲁曲奥 F127(泊洛沙姆 407)	92.5
尤特奇 L100	212.7
尤特奇 L100-55	53.2
乳糖	113.3
滑石粉	28.2

[0199] 表 15

[0200]

两个最外层	量 /GRDF(毫克)
扎来普隆	15.0
甲基纤维素	18.0
柯林顿 K30(PVP, 聚维酮)	30.0
SLS(SDS, 月桂基硫酸钠)	15.0
PEG 400(聚乙二醇)	8.0

[0201]

[0202] **实例 7(比较实例):扎来普隆胃滞留双释放(立即释放和控制释放)调配物(AP-扎来普隆)的药物动力学:与立即释放标准扎来普隆(Sonata®)的比较-在 16 位健康志愿者中进行的用以比较胃滞留双释放扎来普隆(AP-ZP)与 Sonata®的药物动力学的单次剂量、三向交叉研究。**

[0203] 主要目的是由经口投予测试调配物和参照物后扎来普隆的血浆浓度评估药物动力学参数(C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>和AUC)。研究设计为一种利用健康志愿者进行的单中心、单次剂量、开放性标记、三向交叉、比较性药物动力学研究。

[0204] 测试调配物:

[0205] GRDF-ZP 27.5mg(12.5mg IR和15mg CR)

[0206] GRDF-ZP 30mg(10mg IR和20mg CR)-实例 6

[0207] 参照调配物:国王制药公司的 Sonata®10mg,立即释放型。

[0208] 所有口服调配物都是由志愿者在进食后 2.5 小时和吃点心后 0.5 小时用 240ml 水整个吞服以模拟晚餐(dinner)和晚间点心后就寝时剂量投药。在给药前接着按频繁时间间隔抽取静脉血液样品,以匹配药物的药物动力学表现。分析扎来普隆的血浆含量。研究结果显示于图 5 中。

[0209] 两种 GRDF-扎来普隆调配物显示药物吸收期的显著增加。

[0210] 实例 8:夜间胃滞留

[0211] 在 MRI 研究中,在与 PK 研究的类似条件下测试 GRDF 的胃滞留性能。3 小时禁食后对 10 位个体投予 GRDF 胶囊。在给药前 3.5 小时给予晚餐,并在 30 分钟内吃完。在早餐前不提供额外食物。

[0212] 在本研究中,GRDF 的药物储集层含有在磁共振成像(MRI)中可见的氧化铁食物着色剂(希克维特黑 e172(sicovit black e172))代替活性成分。在给药后 2、4、6、8、10 和 12 小时获取 MRI 测量结果。

[0213] **结果概述:**

[0214] 表 16

[0215]

在（小时）后胃中保留 GRDF 的个体数量：						
小时数	2	4	6	8	10	12
个体数量（总个体数）	10(10)	9(10)	6(10)	0(10)	0(10)	0(10)
%	100%	90%	60%	0%	0%	0%

[0216]

[0217] 本研究的结果表明,胃滞留持续时间与药物动力学性能充分相关。

扎来普隆胃滞留剂型的膜组分的示意图及其大致尺寸

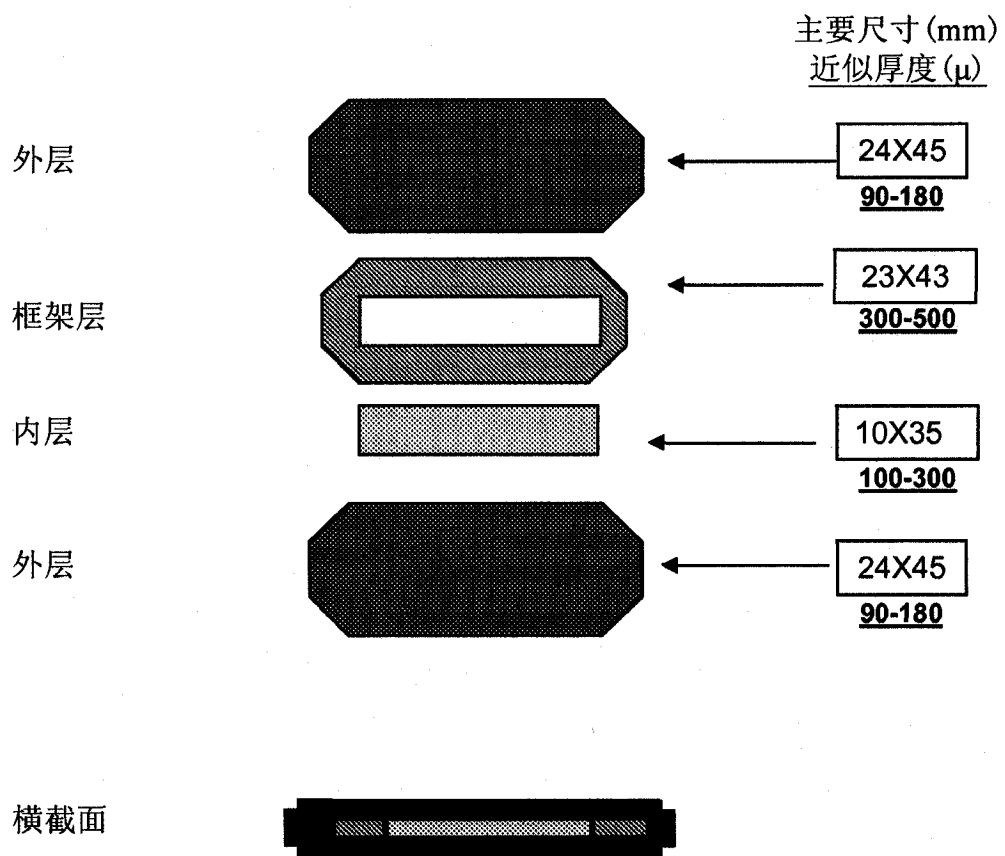


图 1



包含12.5 mg立即释放扎来普隆和10 mg控制释放扎来普隆的22.5 mg扎来普隆胃滞留剂型的溶出曲线（实例X）

此胃滞留剂型的总扎来普隆剂量为22.5 mg，其中12.5 mg作为胶囊涂层供立即释放（IR）以及10 mg在内层中供控制释放（CR）

美国药典设备 2: 50 rpm.

介质：模拟胃液（美国药典）

pH = 1.2.

图2中的结果显示在10分钟内立即释放且控制释放达3小时。

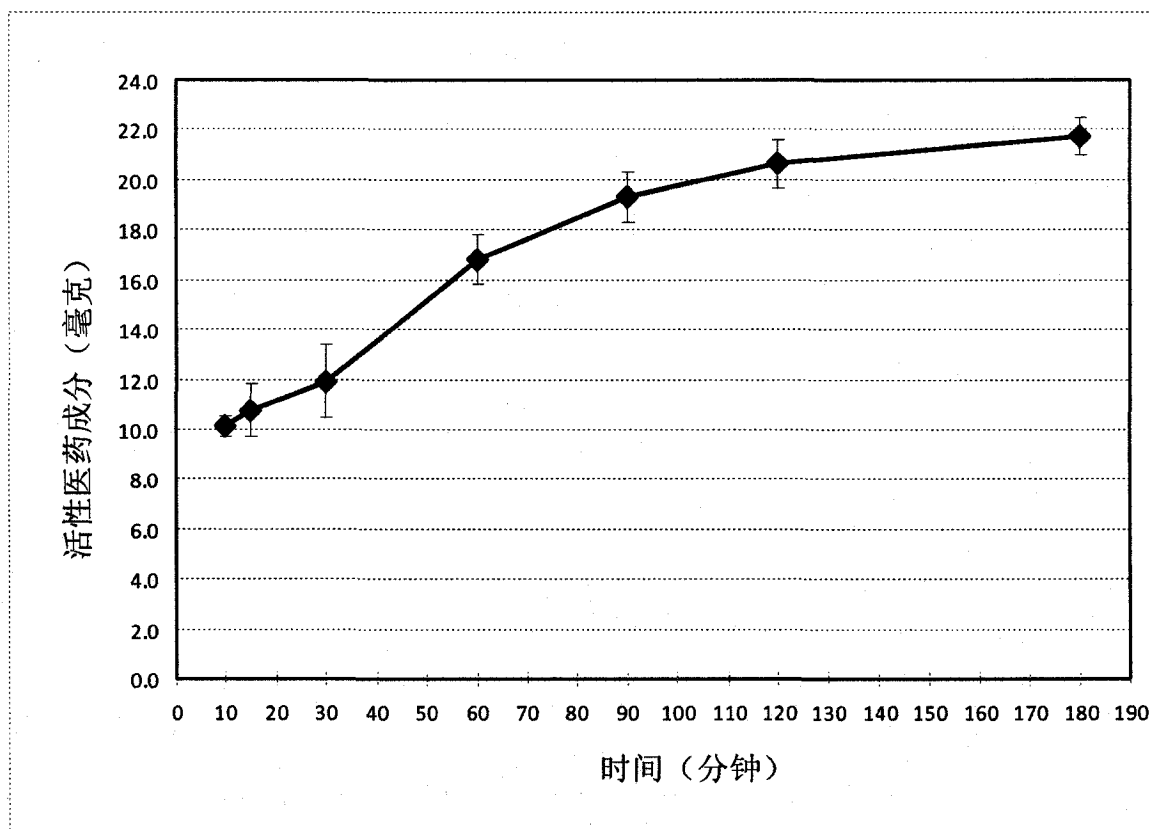


图 2

包含10 mg供立即释放的扎来普隆和15 mg供控制释放的扎来普隆的25 mg  
扎来普隆胃滞留剂型的溶出曲线（实例Y）

此胃滞留剂型中的总扎来普隆剂量为25 mg，其中10 mg作为胶囊涂层供立即释放（IR）且15 mg在内层中供控制释放（CR）

美国药典设备 2: 50 rpm.

介质：模拟胃液（美国药典）

pH = 1.2.

图3中的结果显示在10分钟内立即释放且控制释放达2小时。

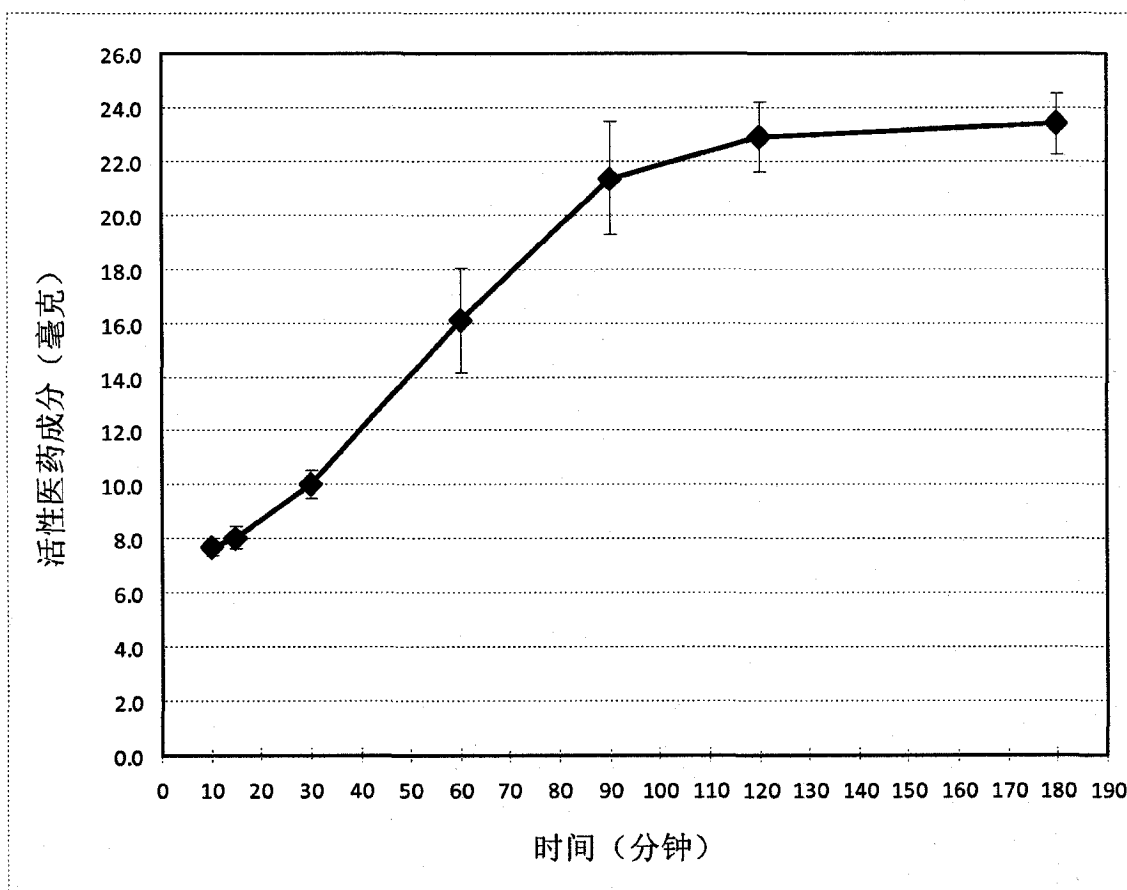


图 3

如实例5中所述单次剂量22.5 mg扎来普隆胃滞留剂型立即释放+控制释放；单次剂量25 mg扎来普隆胃滞留剂型立即释放+控制释放；和单次剂量20 mg (2×10 mg) Sonata®的扎来普隆平均血浆浓度

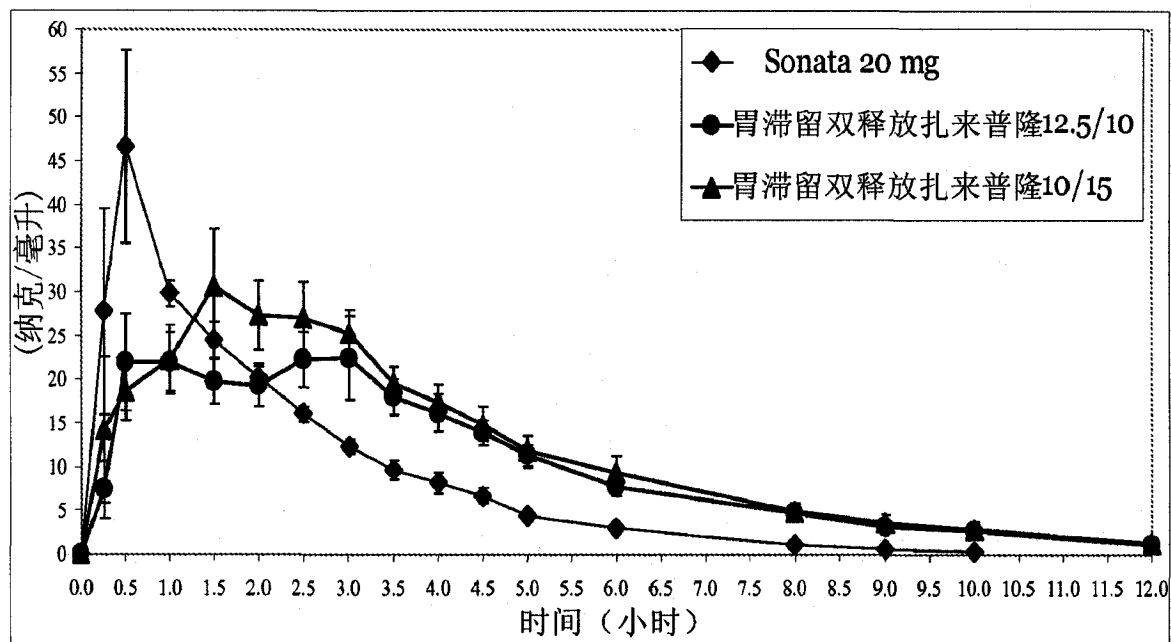


图 4

如实例7中所述单次剂量30 mg扎来普隆胃滞留剂型30 mg立即释放+控制释放；  
单次剂量27.5 mg扎来普隆立即释放+控制释放；和单次剂量10 mg Sonata®的扎  
来普隆平均血浆浓度

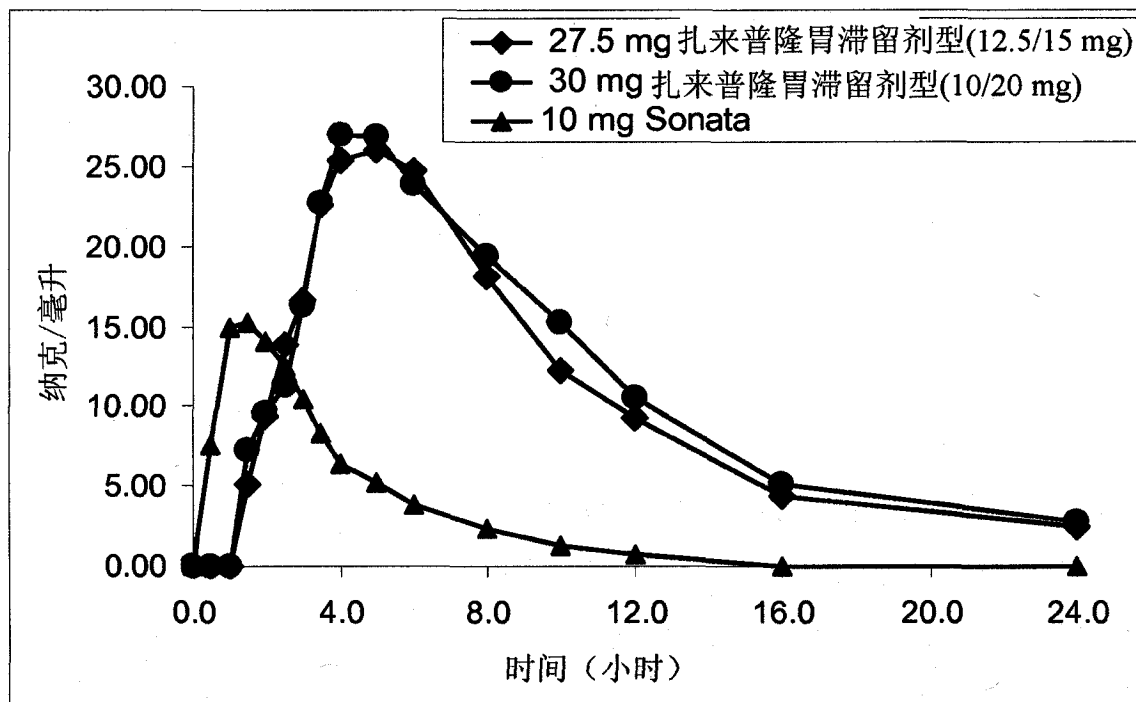


图 5